

**PRIORITY  
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

EP00/834



REC'D 29 MAR 2000	
WIPO	PCT

ESV

**Bescheinigung**

**09/914478**

Die Clariant GmbH in Frankfurt am Main/Deutschland hat eine Patentanmeldung  
unter der Bezeichnung

"Verfahren zur Herstellung von [1,1':4',1'']-Terphenylverbindungen"

am 24. Februar 1999 beim Deutschen Patent- und Markenamt eingereicht.

Das angeheftete Stück ist eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprüngli-  
chen Unterlage dieser Patentanmeldung.

Die Anmeldung hat im Deutschen Patent- und Markenamt vorläufig die Symbole  
C 07 F und C 07 C der Internationalen Patentklassifikation erhalten.

München, den 6. Oktober 1999

**Deutsches Patent- und Markenamt**

**Der Präsident**

Im Auftrag

Joost

Aktenzeichen: 199 07 904.8

## Beschreibung

## 5 Verfahren zur Herstellung von [1,1':4',1'']-Terphenylverbindungen

Die vorliegende Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von [1,1':4',1'']-Terphenylverbindungen, die in 4''-Stellung substituiert sind.

10 4''-Alkoxyterphenyl-4-carbonsäuren, deren Alkoxygruppe einen Alkylrest mit mittlerer Kettenlänge enthält, dienen in Verbindung mit dem Echinocandin B Macrocyclus als Baustein für die Herstellung von Wirkstoffen mit antibiotischen, insbesondere antifungalen Eigenschaften.

15 Diese Wirkstoffe weisen ein neuartiges Wirkungsprinzip auf und sind deshalb von besonderem Interesse (WO 94/25050 und EP 0 561 639).

Aus der Gruppe der 4''-substituierten p-Terphenyle ist die 4''-n-Pentoxy [1,1':4',1'']-terphenyl-4-carbonsäure, die nach Kupplung mit dem Echinocandin B Macrocyclus  
20 zu einem Produkt mit hervorragenden Eigenschaften führt, hervorzuheben.

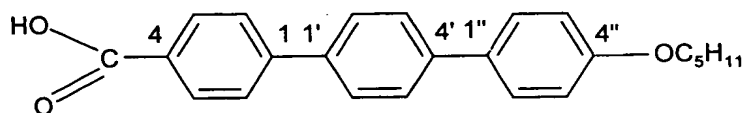
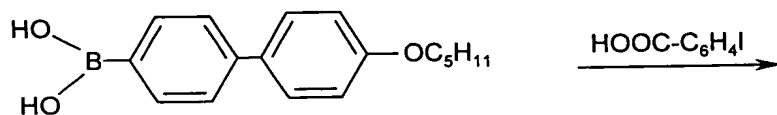
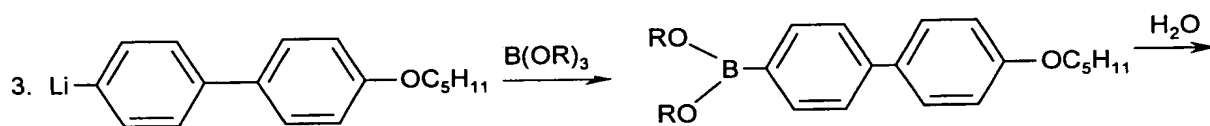
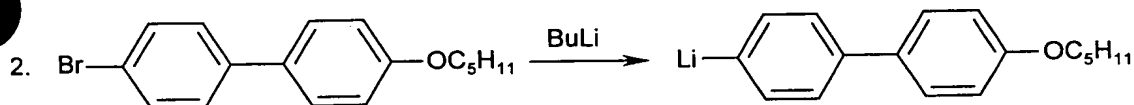
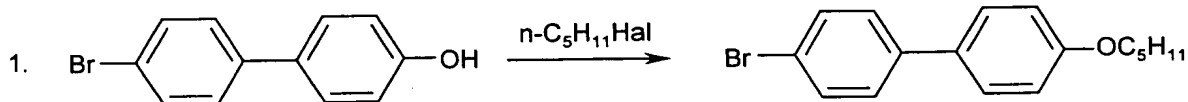
Die WO 94/25050 beschreibt ein mehrstufiges Verfahren zur Herstellung von 4''-n-Pentoxy[1,1':4',1'']terphenyl-4-carbonsäure (vgl. Seiten 28 und 29 Part A, Part B und Part C).

25

In einem ersten Schritt wird 4''-Brom-4-hydroxybiphenyl mit einem n-Pentylhalogenid zu dem entsprechenden 4'-Brom-4-n-pentoxybiphenyl umgesetzt. Das 4'-Brom-4-n-pentoxybiphenyl wird in einem zweiten Schritt mit n-Butyllithium bei -78°C umgesetzt, wobei durch Transmetallierung 4'-Lithium-4-n-pentoxybiphenyl gebildet  
30 wird, das in einem weiteren Schritt ebenfalls bei -78°C mit Borsäuretriisopropylester umgesetzt wird. Nach Hydrolyse und Aufarbeitung erhält man die 4'-n-Pentoxybiphenyl-4-boronsäure, die in weiteren Schritten mit 4-Iodbenzoesäure nach

einer Standard-Suzuki-Kupplung umgesetzt wird. Die 4''-n-Pentoxy[1,1':4',1'']-terphenyl-4-carbonsäure fällt als Rohprodukt an, das durch Chromatographie an Silicagel gereinigt wird.

- 5 Die Art der Synthese ist nachfolgend in vereinfachter Form schematisch wiedergegeben



Die WO 94/25050 gibt lediglich für die Stufen (Part A und Part B) bis zur Bildung der 4-(4-n-Pentyloxyphenyl)phenylboronsäure Ausbeuten an. Aus Part C, der die Herstellung der 4''-n-Pentoxy[1,1':4',1'']terphenyl-4-carbonsäure betrifft, ist keine Ausbeuteangabe zu entnehmen.

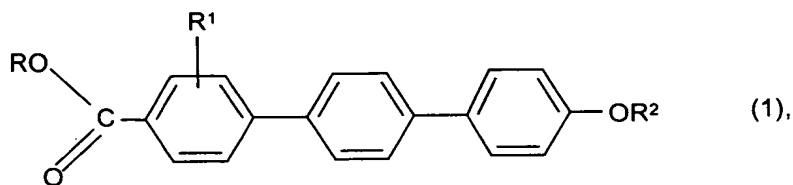
Aus der EP 0 561 639 geht die Herstellung des 4"-n-Pentoxy[1,1':4',1'']terphenyl-4-carbonsäuremethylesters unter Anwendung der vorstehend erwähnten Reaktionsschritte 2, 3 und 4, wobei in Schritt 4 statt 4-Iodbenzoesäure der 4-Iodbenzoesäuremethylester eingesetzt wird, hervor. Die Ausbeute beträgt für die 4'-n-Pentoxybiphenyl-4-boronsäure 44 % und für deren Umsetzung mit dem 4-Iodbenzoesäuremethylester 64 % (vergl. Angaben Seite 26, Table 15 und 16 jeweils 2. Zeile quer), das heißt, die Gesamtausbeute beträgt lediglich 28,2 %, bezogen auf 4'-Brom-4-n-pentoxybiphenyl.

10

Das vorstehend beschriebene Verfahren weist mehrere Nachteile auf. Zum einen ist es erforderlich, von einem sehr reinen 4'-Brom-4-hydroxybiphenyl, das möglichst wenig Br-Stellungsisomere enthalten soll, auszugehen, um die geforderte Isomerenqualität im Endprodukt zu erfüllen. Zum anderen ist die Transmetallierung gemäß Schritt 2 recht aufwendig, da sie bei sehr tiefen Temperaturen durchzuführen ist. Wird diese Reaktion nicht in einem bestimmten Temperaturbereich gehalten und/oder sind die Reaktionszeiten zu lang, so entsteht infolge von Dimerisierung das entsprechende 4,4'''-Di-n-pentoxy[1,1':4',1'':4'',1''']quaterphenyl. Diese Verbindung läßt sich jedoch vom gewünschten Endprodukt nur mit großem Aufwand abtrennen. Auch die Umsetzung gemäß Schritt 3 wird bei sehr tiefer Temperatur durchgeführt. Nachteilig ist ferner, daß die 4"-Pentoxy[1,1':4',1'']terphenyl-4-carbonsäure als offensichtlich stark verunreinigtes Rohprodukt anfällt, das mittels Chromatographie an Silicagel gereinigt werden muß.

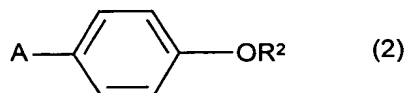
25 Im Hinblick hierauf besteht die Aufgabe, ein Verfahren bereitzustellen, das die vorstehend geschilderten Nachteile vermeidet und sich mit einem vertretbaren Aufwand durchführen läßt.

30 Diese Aufgabe wird gelöst durch ein Verfahren zur Herstellung von [1,1':4',1'']-Terphenylverbindungen der Formel



- worin R Wasserstoff oder ein geradkettiger oder verzweigter (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylrest, insbesondere Wasserstoff, ein (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkylrest oder C(CH<sub>3</sub>)<sub>3</sub>, R<sup>1</sup> Wasserstoff, ein geradkettiger oder verzweigter (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylrest oder ein geradkettiger oder verzweigter (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxyrest, insbesondere Wasserstoff, ein (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkylrest oder (C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub>)-Alkoxyrest, bevorzugt Wasserstoff, und R<sup>2</sup> Wasserstoff, ein geradkettiger (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkylrest, ein unsubstituierter Phenylrest, ein durch ein oder zwei (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylgruppen oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxygruppen substituierter Phenylrest oder ein Rest -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>OR<sup>3</sup>, worin x für eine ganze Zahl von 1 bis 4 und R<sup>3</sup> für einen geradkettigen oder verzweigten (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylrest steht, insbesondere ein geradkettiger (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylrest, ein unsubstituierter Phenylrest oder ein Rest -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>OR<sup>3</sup>, worin x für eine ganze Zahl von 1 bis 4 und R<sup>3</sup> für einen geradkettigen oder verzweigten (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylrest steht, bevorzugt ein geradkettiger (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkylrest oder ein Rest -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>OR<sup>3</sup>, worin x für eine ganze Zahl von 1 bis 2 und R<sup>3</sup> für einen geradkettigen oder verzweigten (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylrest steht, ist.

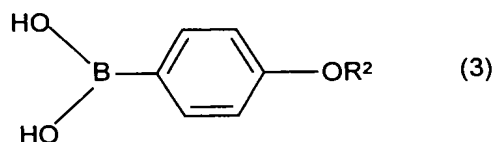
Es ist dadurch gekennzeichnet, daß man ein Metallaryl der Formel



20

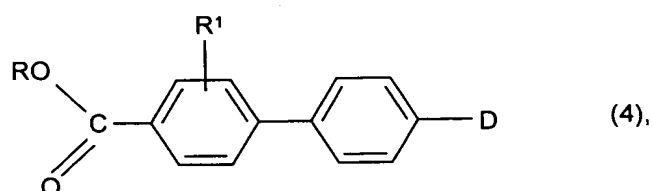
- worin A für ein einwertiges Metall oder MeX, wobei Me ein zweiwertiges Metall und X Cl, Br oder I bedeutet, steht und R<sup>2</sup> für A oder einen trisubstituierten Silylrest steht oder die in Formel (1), ausgenommen Wasserstoff, angegebene Bedeutung hat, mit einem Borsäureester bei -80 bis 40°C, in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels umsetzt, das Reaktionsprodukt durch Hydrolyse in eine Borsäure der Formel

25



überführt, die Boronsäure, ein aus Boronsäure durch Abspalten von Wasser erhältliches Boronsäureanhydrid oder ein Gemisch aus Boronsäure und Boronsäureanhydrid mit einem Alkohol umsetzt, den dabei gebildeten

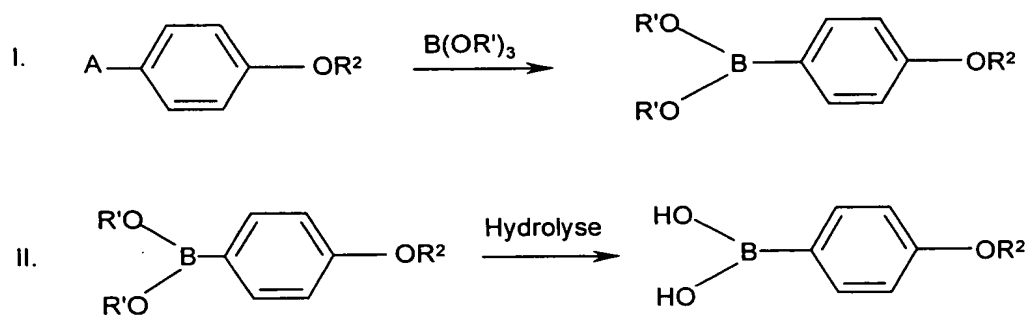
5 Boronsäureester mit einer Biphenylverbindung der Formel

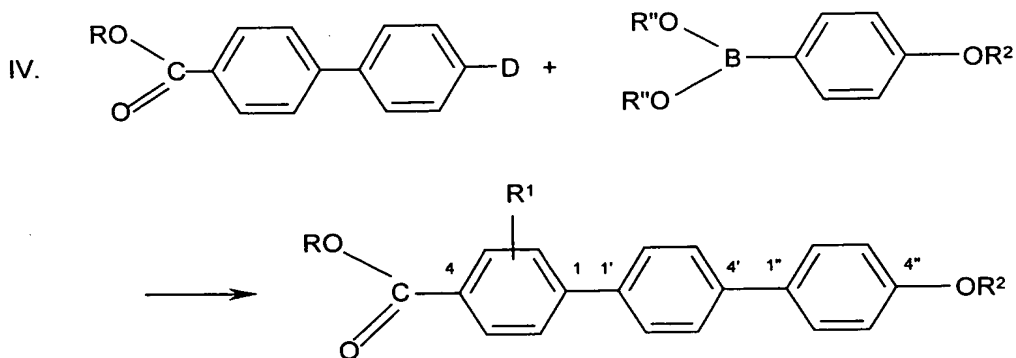
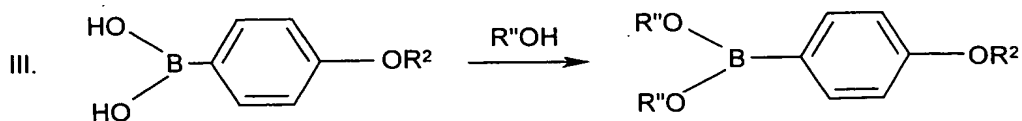


worin R und R<sup>1</sup> die in Formel (1) angegebene Bedeutung haben und D für Cl, Br, I, O<sub>3</sub>S-C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub>, wobei n eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist, oder N<sub>2</sub><sup>+</sup>Y<sup>-</sup>, wobei Y<sup>-</sup> ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>,

10 BF<sub>4</sub><sup>-</sup> oder HSO<sub>4</sub><sup>-</sup> ist, steht, bei 40 bis 180°C in Gegenwart eines Katalysators, eines säurebindenden Mittels und eines polaren Lösungsmittels umsetzt.

Das erfindungsgemäße Verfahren ist in vereinfachter Form nachfolgend schematisch wiedergegeben





5

Das Metallaryl der Formel (2) kann man durch Umsetzung eines entsprechend in p-Stellung halogenierten Benzolderivats beispielsweise mit Mg oder einem Li-alkyl herstellen. Die Bildung einer Quaterphenylverbindung, die sich vom gewünschten Endprodukt nur schwer abtrennen lässt, findet nicht statt. Die Umsetzung des

10 Metallaryls mit Borsäureester erfordert nicht in jedem Fall die in der WO 94/25050 angegebenen tiefen Temperaturen. Grignard-Verbindungen erlauben eine Umsetzung bei deutlich höheren Temperaturen als in der WO 94/25050 angegeben.

Man setzt üblicherweise ein Metallaryl der Formel (2), worin A für Li, Na, K, MgX oder ZnX, insbesondere für Li, MgX oder ZnX und X für Cl, Br oder I, insbesondere für Cl oder Br steht, ein.

15

Besonders einfach gestaltet sich das Verfahren, wenn man ein Metallaryl der Formel (2), worin A für MgCl, MgBr oder MgI, insbesondere für MgCl oder MgBr, bevorzugt für MgCl steht, einsetzt.

20

Wie zuvor bereits erwähnt, setzt man ein Metallaryl der Formel (2), worin  $R^2$  für A oder einen trisubstituierten Silylrest steht oder die in der Verbindung der Formel (1) angegebene Bedeutung hat, hierbei jedoch nicht Wasserstoff sein kann, ein.

- 5 Beabsichtigt man eine Terphenylverbindung der Formel (1), worin  $R^2$  Wasserstoff ist, herzustellen, so kann man von einem Metallaryl (2), worin  $R^2$  für A oder den trisubstituierten Silylrest steht, ausgehen und durch die nachfolgende Verarbeitung des Reaktionsproduktes die entsprechende phenolische Terphenylverbindung gewinnen.

10

Der trisubstituierte Silylrest im Metallaryl steht für einen Rest  $SiR^4R^5R^6$ , worin die Reste  $R^4$ ,  $R^5$  und  $R^6$  gleich oder verschieden sind und einen Phenylrest oder einen  $(C_1-C_4)$ -Alkylrest, insbesondere gleich sind und einen  $(C_1-C_4)$ -Alkylrest, bedeuten.

Der Silylrest fungiert als Schutzgruppe, die nach der Umsetzung leicht abgespalten

- 15 werden kann, wobei die entsprechende Phenolgruppe gebildet wird.

Ein besonders geeigneter trisubstituierter Silylrest ist der  $Si(CH_3)_3$ -Rest.

Man setzt einen Borsäureester  $B(OR')_3$ , worin  $R'$  gleich oder verschieden

voneinander ist und für einen geradkettigen oder verzweigten  $(C_1-C_8)$ -Alkylrest,

- 20 einen unsubstituierten oder durch eine oder zwei  $(C_1-C_4)$ -Alkylgruppen oder  $(C_1-C_4)$ -Alkoxygruppen substituierten Phenylrest, insbesondere für einen geradkettigen oder

verzweigten  $(C_1-C_4)$ -Alkylrest, einen unsubstituierten oder durch ein oder zwei

- 25  $(C_1-C_4)$ -Alkylgruppen substituierten Phenylrest, bevorzugt für einen geradkettigen oder verzweigten  $(C_1-C_4)$ -Alkylrest oder einen unsubstituierten Phenylrest, besonders

bevorzugt für einen geradkettigen oder verzweigten  $(C_1-C_4)$ -Alkylrest steht, ein.

Da die Borsäureester, deren Reste  $R'$  gleich sind, besonders gut zugänglich sind, setzt man in einer Vielzahl von Fällen Borsäureester der vorstehend genannten Art, deren Reste  $R'$  gleich sind, ein. Beispiele für derartige Borsäureester sind

- 30 Borsäuretrimethylester, Borsäuretriethylester, Borsäuretri-n-propylester, Borsäuretriisopropylester, Borsäuretri-n-butylester und Borsäuretriisobutylester.



Man führt die Umsetzung des Metallaryls mit dem Borsäureester, wie eingangs bereits erwähnt, bei  $-80$  bis  $+40^{\circ}\text{C}$ , insbesondere  $-70$  bis  $10^{\circ}\text{C}$ , bevorzugt  $-40$  bis  $0^{\circ}\text{C}$  durch. Als inertes Lösungsmittel verwendet man beispielsweise einen Dialkylether mit 1 bis 4 C-Atomen je Alkylrest, einen cycloaliphatischen Ether mit 4 oder 5 C-Atomen im Ring, beispielsweise Tetrahydrofuran oder 1,4-Dioxan, ein Formaldehyd-dialkylacetal, einen 1,2-Dialkylglykoether mit 1 bis 4 C-Atomen je Alkylrest, ein Gemisch derselben oder ein Gemisch derselben mit Toluol, insbesondere einen Dialkylether mit 1 bis 4 C-Atomen je Alkylrest, Tetrahydrofuran, ein 1,2-Dialkylglykoether mit 1 bis 4 C-Atomen je Alkylrest, ein Gemisch derselben oder ein Gemisch derselben mit Toluol, bevorzugt Tetrahydrofuran, Dibutylglykoether, Methyl-tert.-butylether, Diethylether, Diisopropylether, Di-n-butylether, ein Gemisch derselben oder ein Gemisch derselben mit Toluol.

Die Umsetzung des Borsäureesters mit dem Metallaryl führt zu einem salzartigen Additionsprodukt (Boratsalz). Nach Abschluß der Umsetzung zersetzt man das gegebenenfalls den Rest A oder den trisubstituierten Silylrest als Rest  $\text{R}^2$  enthaltende Reaktionsprodukt und gegebenenfalls noch vorhandenes, nicht umgesetztes Metallaryl, indem man das Reaktionsgemisch mit Wasser oder einem Wasser-Eis-Gemisch zusammenbringt. Die Hydrolyse des Reaktionsproduktes verläuft ebenso wie die des Metallaryls sehr rasch ab, da sowohl das salzartige Additionsprodukt als auch das Metallaryl auch bei tiefen Temperaturen sehr schnell mit Wasser reagiert. Dabei bildet sich die Borsäure (3) und es fallen Salze an, die auf das Reaktionsprodukt und gegebenenfalls auf noch vorhandenes ebenfalls hydrolysiertes Metallaryl zurückgehen.

Um Salze, insbesondere basische Salze, zu lösen, säuert man die erhaltene wäßrige Mischung, beispielsweise durch Zugabe einer Mineralsäure, insbesondere Salzsäure oder Schwefelsäure an. Es empfiehlt sich, um eine vollständige Auflösung der Salze sicherzustellen, einen pH-Wert von 0 bis 4, insbesondere 0,5 bis 3, bevorzugt 1 bis 2 einzustellen.

Anschließend führt man eine Phasentrennung durch und trennt die das inerte Lösungsmittel und die Boronsäure enthaltende, organische Phase ab. Falls gewünscht, kann man die Phasentrennung durch Zugabe eines geeigneten inerten Lösungsmittels, beispielsweise Ether, Methylenchlorid, Chloroform, Toluol,

5 Chlorbenzol unterstützen.

Man versetzt die abgetrennte organische Phase mit Wasser, um gegebenenfalls noch vorhandene Salze zu lösen, und destilliert das inerte Lösungsmittel und das gegebenenfalls zur Unterstützung der Phasentrennung eingesetzte Lösungsmittel

10 ab.

Die Boronsäure fällt hierbei als Feststoff aus. Man filtriert sie ab und trocknet sie.

Führt man die Trocknung bei Temperaturen  $\geq 30$ , insbesondere  $\geq 50^\circ\text{C}$  durch, so beginnt die Boronsäure unter Bildung des entsprechenden Anhydrids Wasser

15 abzuspalten. Die Bildung der Boronsäureanhydride hängt einerseits von der Höhe der Temperatur und andererseits von der Zeit, während der die Temperatur auf die Boronsäure einwirkt, ab. Hohe Temperaturen und lange Einwirkungszeiten begünstigen die Boronsäureanhydridbildung.

20 Will man die Boronsäure erhalten, so empfiehlt es sich, die Trocknung bei niedrigen Temperaturen und unter Vakuum durchzuführen.

Es ist auch möglich, das Boronsäureanhydrid beispielsweise mittels einer wäßrigen Lauge zu hydrolysieren und die Boronsäure durch anschließendes Ansäuern der

25 wäßrigen, Boronsäuresalz enthaltenden Lösung freizusetzen.

In einer Vielzahl von Fällen bildet sich ein Gemisch aus Boronsäure und Boronsäureanhydrid. Bei dem Boronsäureanhydrid handelt es sich um cyclische Anhydride, insbesondere um trimeres Boronsäureanhydrid. Es können sich unter

30 Umständen möglicherweise auch Mischungen von Anhydriden bilden. Die Boronsäure, das Boronsäureanhydrid und das Gemisch aus Boronsäure und Boronsäureanhydrid lassen sich - falls gewünscht - durch Umkristallisieren in einem

geeigneten Lösungsmittel, beispielsweise aliphatischen, cycloaliphatischen und/oder aromatischen Kohlenwasserstoffen, reinigen.

Im darauf folgenden Schritt wird die Boronsäure, das Boronsäureanhydrid oder das  
 5 Boronsäure und Boronsäureanhydrid enthaltende Gemisch mit einem Alkohol umgesetzt. Diese Veresterung erfolgt nach gängigen Methoden. Ein Katalysator, beispielsweise eine Säure, muß nicht zugesetzt werden. Möglicherweise fungiert die Boronsäure, das Boronsäureanhydrid oder das Gemisch aus Boronsäure und Boronsäureanhydrid als Katalysator. Üblicherweise läßt man die Veresterung bei 50  
 10 bis 150°C, insbesondere 60 bis 140°C ablaufen.

Im die Umsetzung zu begünstigen, empfiehlt es sich, das sich infolge der Veresterung bildende Wasser zu entfernen. Dies kann beispielsweise durch azeotrope Destillation unter Auskreisen von Wasser oder durch Zusatz  
 15 wasserentziehender Mittel, beispielsweise ortho-Ameisensäureester, geschehen. Geeignete Schleppmittel für die azeotrope Wasserabtrennung sind beispielsweise aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, chlorierte aliphatische oder aromatische Kohlenwasserstoffe, Ether oder Ketone. Ohne Anspruch auf Vollständigkeit zu erheben seien als Schleppmittel Pentan, Hexan, Heptan,  
 20 Cyclopentan, Cyclohexan, Toluol, Xylol, Ethylbenzol, Mesitylen, Dichlormethan, Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Trichlorethylen, Chlorbenzol, Dichlorbenzol, Chlortoluol oder Dichlortoluol genannt.

Als Alkohol setzt man einen (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylalkohol, ein (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkandiol-1,2, ein  
 25 (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkandiol-1,3, ein (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkandiol-1,4 oder 1,2-Dihydroxybenzol, insbesondere einen (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylalkohol, ein (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkandiol-1,2 oder ein (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkandiol-1,3, bevorzugt einen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylalkohol, ein (C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkandiol oder ein (C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub>)-Alkandiol-1,3 ein.

30 Beispiele für Alkylalkohole sind Methanol, Ethanol, n-Propanol, i-Propanol, n-Butanol, i-Butanol, n-Pentanol, 2-Methylpentanol, n-Hexanol, 2-Ethylhexanol, insbesondere Methanol, Ethanol, n-Propanol, i-Propanol, n-Butanol und i-Butanol.

Geeignete Alkandiole sind beispielsweise Ethylenglykol, Propandiol-1,3 und 2,2-Dimethylpropandiol-1,3 (Neopentylglykol).

Infolge der Umsetzung mit dem Alkohol bildet sich der entsprechende

- 5    Boronsäureester, der anschließend mit der Biphenylverbindung der Formel (4) in Gegenwart eines Katalysators, eines säurebindenden Mittels und eines polaren Lösungsmittels umgesetzt wird.

Man kann aber anstelle des Boronsäureesters auch die Boronsäure der Formel (3),

- 10    das aus der Boronsäure durch Abspalten von Wasser erhältliche Boronsäureanhydrid oder das Gemisch aus Boronsäure und Boronsäureanhydrid in diese Reaktion einsetzen und somit auf die Herstellung des Boronsäureesters durch Umsetzung der Boronsäure, des Boronsäureanhydrids oder des Gemisches aus Boronsäure und Boronsäureanhydrid mit dem Alkohol verzichten.

15

Die Umsetzung des Boronsäureesters, respektive der Boronsäure, des Boronsäureanhydrids oder des Gemisches aus Boronsäure und Boronsäureanhydrid erfolgt – wie bereits erwähnt – bei 40 bis 180°C, insbesondere 50 bis 130°C,

bevorzugt 60 bis 120°C. Als säurebindende Mittel können Amine, beispielsweise

- 20    aliphatische Amine, insbesondere Trialkylamine, basische Salze organischer und anorganischer Säuren, insbesondere Alkalisalze und Erdalkalisalze organischer und anorganischer Säuren, beispielsweise Na-acetat, K-acetat,  $\text{Na}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{K}_3\text{PO}_4$ ,  $\text{NaHCO}_3$ ,  $\text{KHCO}_3$ ,  $\text{Na}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{K}_2\text{CO}_3$ ,  $\text{MgCO}_3$ ,  $\text{CaCO}_3$ , oder Alkalioxide,

Alkalihydroxide, Erdalkalioxide, Erdalkalihydroxide, beispielsweise NaOH, KOH,

- 25     $\text{Mg}(\text{OH})_2$  oder  $\text{Ca}(\text{OH})_2$ , dienen.

Als gut geeignete säurebindende Mittel haben sich Alkalihydrogencarbonate, Alkalicarbonate, Erdalkalihydrogencarbonate und Erdalkalicarbonate, insbesondere  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  und  $\text{K}_2\text{CO}_3$ , bevorzugt  $\text{Na}_2\text{CO}_3$  erwiesen.

- 30    Als Biphenylverbindung der Formel 4 setzt man insbesondere diejenigen ein, in denen R für Wasserstoff oder einen geradkettigen oder verzweigten ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ )-Alkylrest, insbesondere für Wasserstoff, einen ( $\text{C}_1$ - $\text{C}_2$ )-Alkylrest oder  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$ ,

bevorzugt für  $\text{CH}_3$  oder  $\text{C}(\text{CH}_3)_3$  steht,  $\text{R}^1$  Wasserstoff oder ein geradkettiger oder verzweigter  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkylrest oder  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkoxyrest, insbesondere Wasserstoff, ein  $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ -Alkylrest oder  $(\text{C}_1\text{-C}_2)$ -Alkoxyrest ist und D für Cl, Br, I oder  $\text{N}_2^+\text{Y}^-$ , insbesondere für Br und I steht.

5

Als polares Lösungsmittel kann ein protisches und aprotisches dipolares Lösungsmittel, insbesondere ein Alkohol, ein Sulfoxid, ein Sulfon, ein Amid und gegebenenfalls Wasser oder ein Gemisch derselben verwendet werden. Beispiele für Alkohole sind geradkettige oder verzweigte  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkylalkohole, Ethylenglykol, Polyethylenglykole der Formel  $\text{HO}-(\text{CH}_2\text{-CH}_2\text{-O})_n\text{H}$  mit  $n = 2$  bis 1000, insbesondere  $n = 2$  bis 100, oder Gemische dieser Alkohole untereinander oder mit Wasser, insbesondere Ethylenglykol, Gemische von  $(\text{C}_1\text{-C}_4)$ -Alkylalkoholen mit Ethylenglykol oder Polyethylenglykolen oder mit Wasser, bevorzugt Gemische aus Methanol und Polyethylenglykolen, Methanol und Ethylenglykol oder Butanol und Wasser.

15

Beispiele für Sulfoxide sind Dimethylsulfoxid und Diethylsulfoxid.

Als Vertreter aus der Reihe der Sulfone ist Sulfolan (Thiolandioxid) und aus der Reihe der Amide sind Dimethylformamid, Diethylformamid, Dimethylacetamid,

Diethylacetamid und N-Methylpyrrolidon zu nennen.

In einer Reihe von Fällen kann man auch Mischungen von Alkoholen, Sulfoxiden, Sulfolan und/oder Amiden, die gegebenenfalls auch Wasser enthalten können, einsetzen.

25

Als Katalysatoren eignen sich Palladium, eine Palladium- oder eine Nickelverbindung. Man kann Pd-Metall, Pd(O)-Komplexverbindungen, Pd(II)-Komplexverbindungen, Ni(O)-Komplexverbindungen und Ni(II)-Komplexverbindungen, insbesondere Komplexverbindungen, die Phosphine, vorzugsweise trisubstituierte Phosphine wie Tri-n-butylphosphin, Tri-tert.-butylphosphin, Triphenylphosphin ( $\text{PPh}_3$ ) enthalten, einsetzen.

30

Beispiele für Pd(O)-Komplexverbindungen sind  $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ ,  $\text{Pd}(\text{dba})_2$ .

Beispiele für Pd(II)-Komplexverbindungen sind  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ,  $\text{PdBr}_2(\text{PPh}_3)_2$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{R}''\text{CN})_2$ ,  $\text{PdBr}_2(\text{R}''\text{CN})_2$  mit  $\text{R}'' = \text{Phenyl, Methyl}$ ,  $\text{PdCl}_2(\text{dppf})$ ,  $\text{PdBr}_2(\text{dppf})$  mit  $\text{dppf} = 1,1'$ -Bis(diphenylphosphino)ferrocen,  $\text{PdCl}_2(\text{COD})$ ,  $\text{PdBr}_2(\text{COD})$  mit  $\text{COD} = \text{Cycloocta-1,5-dien}$ .

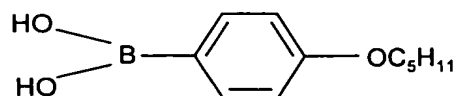
Beispiele für Ni(O)-Komplexverbindungen sind  $\text{Ni}(\text{PPh}_3)_4$  und Beispiele für Ni(II)-Komplexverbindungen sind  $\text{NiCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ,  $\text{NiBr}_2(\text{PPh}_3)_2$ ,  $\text{NiCl}_2\text{dppf}$  und  $\text{NiBr}_2\text{dppf}$ .

Man kann auch Pd(II)-Verbindungen bzw. Ni(II)-Verbindungen, beispielsweise entsprechende Salze, zusammen mit den Phosphen einsetzen. Hierbei bilden sich die entsprechenden Komplexverbindungen in situ.

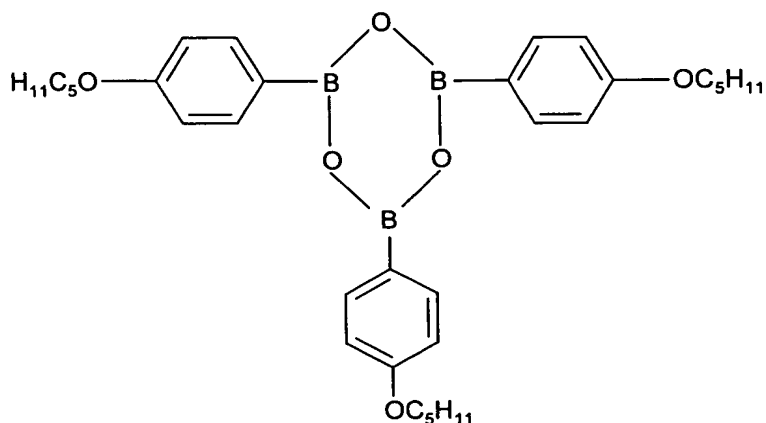
Besonders geeignet sind Palladiumverbindungen, beispielsweise  $\text{PdCl}_2$ ,  $\text{Pd}(\text{acetat})_2$ .

Bei Herstellung von [1,1':4',1'']-Terphenyl-4-carbonsäuren ( $\text{R} = \text{H}$  in Formel (1)) empfiehlt es sich, das bei der Umsetzung der Biphenylverbindung (4) gebildete Reaktionsprodukt mit Wasser und einer Säure, insbesondere einer Mineralsäure, bevorzugt  $\text{HCl}$  oder  $\text{H}_2\text{SO}_4$  zu behandeln, um die Hydrolyse der gebildeten Salze herbeizuführen oder zu vervollständigen. In einer Reihe von Fällen hat es sich bewährt, die Hydrolyse bei erhöhter Temperatur, beispielsweise bei 30 bis  $100^\circ\text{C}$ , insbesondere bei 60 bis  $90^\circ\text{C}$  durchzuführen.

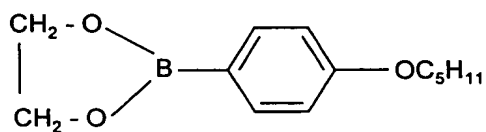
Die vorliegende Erfindung betrifft ferner die Verbindungen 4-n-Pentoxyphenylboronsäure



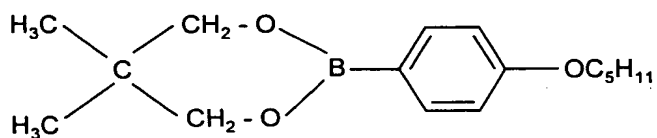
trimeres 4-n-Pentoxyphenylboronsäureanhydrid



5 -n-Pentoxyphenylboronsäure-glykolester



und 4-n-Pentoxyphenylboronsäure-neopentylglykolester



Die nachfolgenden Beispiele beschreiben die Erfindung näher, ohne sie zu beschränken.

### Experimenteller Teil

#### 15 Herstellung des Ausgangsmaterials

##### Beispiel A

Herstellung von 4-n-Pentoxyphenylmagnesiumchlorid (Ausgangsmaterial)

- In einem Standardreaktionsglasgefäß werden unter Inertgasatmosphäre 134 g einer 30%igen Lösung von 4-Pentoxyphenylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran zusammen mit 60,8 g Magnesiumspänen in 178 g Tetrahydrofuran vorgelegt und zum Sieden erhitzt. Man versetzt mit einem Zehntel einer Lösung von 497 g 4-Chlorphenylpentylether in 450 g Tetrahydrofuran. Nach Anspringen der Reaktion tropft man innerhalb von 5 Stunden die restliche Chloraromatenlösung zu. Ist die Zugabe beendet, wird weitere 3 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Man verdünnt mit 675 g Tetrahydrofuran und filtriert bei Raumtemperatur von überschüssigem Magnesium unter Inertgasatmosphäre ab.
- 10 Man erhält 1930 g einer 30%igen Lösung von 4-Pentoxyphenylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran.

#### Herstellung von 4-n-Pentoxyphenylboronsäure und 4-n-Pentoxyphenylboronsäureanhydrid

15

##### Beispiel 1

Herstellung eines Gemisches von 4-n-Pentoxyphenylboronsäure und trimerem 4-n-Pentoxyphenylboronsäureanhydrid

- 20 In einem Standardreaktionsglasgefäß werden unter Inertgasatmosphäre 390 g Tetrahydrofuran zusammen mit 437 g Trimethylborat vorgelegt, auf  $-20^{\circ}\text{C}$  gekühlt und mit 3000 g einer 29%igen Lösung von 4-Pentoxyphenylmagnesiumchlorid in Tetrahydrofuran so versetzt, daß die Innentemperatur  $-15^{\circ}\text{C}$  nicht überschreitet.
- Die weiße Suspension wird nach beendeter Zugabe vorsichtig auf eine Mischung von 1135 g Wasser und 1135 g Eis gegeben und die erhaltene Mischung wird mit 325 g 60%iger Schwefelsäure auf pH 1-2 eingestellt. Nach Auflösen der Magnesiumsalze trennt man die Phasen, gibt die obere produkthaltige organische Phase (3200 g) auf 3 l Wasser und destilliert das Tetrahydrofuran weitgehend ab. Dabei fällt ein weißer Feststoff an. Man filtriert von der Boronsäure ab und trocknet diese bei  $50^{\circ}\text{C}/150\text{ mbar}$ . Dies liefert 540 g 4-Pentoxyphenylboronsäure als Gemisch mit dem trimeren Anhydrid, die zur weiteren Reinigung aus einem Kohlenwasserstoff (Hexan, Cyclohexan) umkristallisiert werden kann.



## Beispiel 2

## Herstellung von 4-n-Pentoxyphenylboronsäure

- Aus dem ursprünglich erhaltenen Gemisch der Boronsäure mit dem trimeren Anhydrid erhält man die reine Boronsäure, indem man das Gemisch in überschüssiger Natronlauge in der Wärme löst und nach Abkühlen durch Zugabe von halbkonz. Salzsäure unter Eiskühlung die freie Boronsäure ausfällt. Nach Filtration und Waschen mit Wasser erhält man wasserfeuchte 4-n-Pentoxyphenylboronsäure vom Schmelzpunkt 75 – 80°C (auf Ton abgepreßt), die beim Trocknen zu einem gewissen Grad das trimere Anhydrid bildet (z. B. im Trockenschrank).

## 4-n-Pentoxyphenylboronsäure: IR-Spektrum

- $\nu$ : 3334 (O-H), 2940, 1607, 1413, 1346, 1287, 1259, 1182, 1172, 1158, 1113, 1098, 1021, 997, 818  $\text{cm}^{-1}$ .

## Beispiel 2a

## Herstellung von trimerem 4-n-Pentoxyphenylboronsäureanhydrid

- Aus dem ursprünglich erhaltenen Gemisch der Boronsäure mit dem trimeren Anhydrid erhält man die reine Boronsäure, indem man entweder das Gemisch in Toluol azeotrop entwässert und das Anhydrid im Anschluß nach Entfernen des Toluols mit Cyclopentan fällt oder das Gemisch bei 50°C im Trockenschrank im Vakuum bis zur Gewichtskonstanz trocknet. Das trimere 4-n-Pentoxyphenylboronsäureanhydrid besitzt einen Schmelzpunkt von 102 - 103°C.

## 4-Pentoxyphenylboronsäureanhydrid: IR-Spektrum

- $\nu$ : 2932, 1604, 1414, 1381, 1368, 1356, 1346, 1305, 1292, 1270, 1247, 1173, 1021, 833  $\text{cm}^{-1}$ .

## Herstellung von 4-n-Pentoxyphenylboronsäureestern

### Beispiel 3

#### Herstellung von 4-n-Pentoxyphenylboronsäure-glykolester

- 250 g 4-n-Pentoxyphenylboronsäureanhydrid werden zusammen mit 81 g  
 5 Ethylenglykol in 1000 ml Toluol in der Hitze gelöst. Das bei der Veresterung  
 entstehende Wasser wird am Wasserabscheider ausgekreist. Nach beendeter  
 Reaktion wird zunächst das Toluol abdestilliert und danach der Rückstand  
 fraktionierend im Vakuum destilliert. Dies liefert 274 g 4-n-Pentoxyphenyl-  
 boronsäureglykolester vom Sdp. 156°C/6 mbar, welcher nach einigen Stunden  
 10 erstarrt (Schmelzpunkt 37-39°C).

### Beispiel 4

#### Herstellung von 4-n-Pentoxyphenylboronsäure-neopentylglykolester

- 15 505 g 4-n-Pentoxyphenylboronsäureanhydrid werden zusammen mit 274 g  
 2,2-Dimethylpropan-1,3-diol in 2,5 l Toluol in der Hitze gelöst. Das bei der  
 Veresterung entstehende Wasser wird am Wasserabscheider ausgekreist. Nach  
 beendeter Reaktion wird das Toluol im Vakuum vollständig abdestilliert. Zum  
 Rückstand werden 550 ml Cyclohexan gegeben, die Mischung wird bis zum Sieden  
 20 erhitzt, filtriert und auf Raumtemp. gekühlt. Der ausgefallene  
 4-n-Pentoxyphenylboronsäure-(2,2-dimethyl-1,3-diol)ester wird abfiltriert und bei  
 Raumtemperatur im Vakuum getrocknet. Man erhält 595 g 4-Pentoxyphenylboron-  
 säure-(2,2-dimethylpropan-1,3-diol)ester (4-n-Pentoxyphenylboronsäure-neopentyl-  
 glykolester) vom Schmelzpunkt 80-82°.

25

Herstellung von 4"-n-Pentoxy[1,1':4',1"]terphenyl-4-carbonsäure aus  
 4-n-Pentoxyphenylboronsäureestern

### Beispiel 5

- 30 Herstellung von 4"-n-Pentoxy[1,1':4',1"]terphenyl-4-carbonsäure

162 g 4'-Iod[1,1']biphenyl-4-carbonsäure werden zusammen mit 129 g

- 4-n-Pentoxyphenyl-boronsäure-glykolester und 79,5 g Natriumcarbonat in 1,5 l Ethylenglykol vorgelegt, unter intensivem Rühren mit 350 mg  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  versetzt und 6 Stunden bei 80°C gerührt. Man gießt die warme Reaktionsmischung vorsichtig auf eine Mischung aus 150 g 37%iger Schwefelsäure und 1000 g Wasser und erhitzt 30 Minuten auf 90-100°C. Nach Filtration und Wäsche mit Wasser wird das Rohprodukt bei 80°C/100 mbar getrocknet und im Anschluß aus Dimethylacetamid umkristallisiert. Dies liefert nach Trocknung 141 g (78%) 4"-n-Pentoxy[1,1':4',1"]-terphenyl-4-carbonsäure mit einer Reinheit >99%.

#### 10 Beispiel 6

Herstellung von 4"-n-Pentoxy[1,1':4',1"]terphenyl-4-carbonsäure

- 32,4 g 4'-Iodbiphenyl-4-carbonsäure werden zusammen mit 25,8 g 4-n-Pentoxyphenyl-boronsäure-glykolester und 15,9 g Natriumcarbonat in 300 ml Ethylenglykol vorgelegt, unter intensivem Rühren mit 70 mg  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  versetzt und 6 Stunden bei 120°C gerührt. Man gießt die warme Reaktionsmischung vorsichtig auf eine Mischung aus 30 g 37%iger Schwefelsäure und 200 g Wasser und erhitzt 30 Minuten auf 90-100°C. Nach Filtration und Wäsche mit Wasser wird das Rohprodukt bei 80°C/100 mbar getrocknet und im Anschluß daran aus Dimethylacetamid umkristallisiert. Dies liefert nach Trocknung 25,2 g (70 %) 4"-n-Pentoxy[1,1':4',1"]terphenyl-4-carbonsäure mit einer Reinheit >99 %.

#### Beispiel 7

Herstellung von 4"-n-Pentoxy[1,1':4',1"]terphenyl-4-carbonsäure

25

- 32,4 g 4'-Iod[1,1']biphenyl-4-carbonsäure werden zusammen mit 25,8 g 4-n-Pentoxyphenyl-boronsäure-glykolester und 15,9 g Natriumcarbonat in 300 ml Ethylenglykol vorgelegt, unter intensivem Rühren mit 18 mg  $\text{PdCl}_2$  und 26,6 mg  $\text{PPh}_3$  versetzt und 6 Stunden bei 80°C gerührt. Man gießt die warme Reaktionsmischung vorsichtig auf eine Mischung aus 30 g 37%iger Schwefelsäure und 200 g Wasser und erhitzt 30 Minuten auf 90-100°C. Nach Filtration und Wäsche mit Wasser wird das Rohprodukt bei 80°C/100 mbar getrocknet und im Anschluß daran aus Dimethylacetamid umkristallisiert. Dies liefert nach Trocknung 24,1 g (67%) 4"-n-Pentoxy[1,1':4',1"]terphenyl-4-carbonsäure mit einer Reinheit >99 %.

## Beispiel 8

## Herstellung von 4''-n-Pentoxy[1,1':4',1'']terphenyl-4-carbonsäure

- 162 g 4'-Iod[1,1']biphenyl-4-carbonsäure werden zusammen mit 129 g
- 5 4-n-Pentoxyphenyl-boronsäure-glykolester und 79,5 g Natriumcarbonat in 1,5 l Ethylenglykol vorgelegt, unter intensivem Rühren mit 17,5 ml einer Pd(dba)<sub>2</sub>-Lösung versetzt und 6 Stunden bei 80°C gerührt. Man gießt die warme Reaktionsmischung vorsichtig auf eine Mischung aus 150 g 37%iger Schwefelsäure und 1000 g Wasser und erhitzt 30 Minuten auf 90-100°C. Nach Filtration und Wäsche mit Wasser wird
- 10 das Rohprodukt bei 80°C/100 mbar getrocknet und im Anschluß daran aus Dimethylacetamid umkristallisiert. Dies liefert nach Trocknung 132 g (73 %) 4''-n-Pentoxyterphenyl-4-carbonsäure mit einer Reinheit >99 %.

Herstellen der Pd(dba)<sub>2</sub>-Lösung:

- 15 Unter Inertgas werden 1,47 g Natriumtetrachlorpalladat in 175 ml Ethylenglykol suspendiert, auf 60°C erhitzt, mit 3,65 g Dibenzylidenacetone (dba) versetzt und 15 Minuten bei 60°C gerührt. Hiernach versetzt man mit 7,5 g Natriumacetat und rührt weitere 60 Minuten bei Raumtemperatur. Die dunkel gefärbte Lösung wird so eingesetzt.

20

## Beispiel 9

## Herstellung von 4''-n-Pentoxy[1,1':4',1'']terphenyl-4-carbonsäure

- 20,1 g 4'-Iod[1,1']biphenyl-4-carbonsäure, 13,1 g Natriumcarbonat und 21,4 g
- 25 4-n-Pentoxy-phenylboronsäure-glykolester werden in 260 g Dimethylsulfoxid (DMSO) vorgelegt, mit 160 mg PdCl<sub>2</sub>(PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> versetzt und 2 Stunden bei 100-110°C erhitzt. Man filtriert bei 40°C vom Feststoff ab, wäscht mit Dimethylsulfoxid und suspendiert den Feststoff in 100 ml Wasser. Danach wird auf 80°C erhitzt und es werden tropfenweise innerhalb 1 Stunde 47 g 37%iger Schwefelsäure zugegeben.
- 30 Man rührt weitere 30 Minuten bei 80°C, kühlt auf 40°C ab und filtriert. Nach Trocknen und Kristallisation aus Dimethylacetamid erhält man 18 g (81 %) 4''-n-Pentoxy[1,1':4',1'']terphenyl-4-carbonsäure mit einer Reinheit >99 %.

## Beispiel 10

## Herstellung von 4"-n-Pentoxy[1,1':4',1'']terphenyl-4-carbonsäure

- 32,4 g 4'-Iodbiphenyl-4-carbonsäure werden zusammen mit 25,8 g
- 5 4-n-Pentoxyphenyl-boronsäure-glykolester und 15,9 g Natriumcarbonat in 300 ml Methanol/Ethylenglykol 9:1 vorgelegt, unter intensivem Rühren mit 70 mg  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  versetzt und 6 Stunden unter Rückfluß gerührt. Man gießt die warme Reaktionsmischung vorsichtig auf eine Mischung aus 30 g 37%iger Schwefelsäure und 200 g Wasser und erhitzt 30 Minuten auf 90-100°C. Nach Filtration und Wäsche
- 10 mit Wasser wird das Rohprodukt bei 80°C/100 mbar getrocknet und im Anschluß daran aus Dimethylacetamid umkristallisiert. Dies liefert nach Trocknung 28,9 g (80 %) 4"-n-Pentoxy[1,1':4',1'']terphenyl-4-carbonsäure mit einer Reinheit >99 %.

## Beispiel 11

- 15 Herstellung von 4"-n-Pentoxy[1,1':4',1'']terphenyl-4-carbonsäure

- 162 g 4'-Iod[1,1']biphenyl-4-carbonsäure werden zusammen mit 155 g 4-Pentoxyphenyl-boronsäure-(2,2-dimethylpropan-1,3-diol)ester und 79,5 g Natriumcarbonat in 1,5 l Ethylenglykol vorgelegt, unter intensivem Rühren mit 350
- 20 mg  $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$  versetzt und 6 Stunden bei 80°C gerührt. Man gießt die warme Reaktionsmischung vorsichtig auf eine Mischung aus 150 g 37 %iger Schwefelsäure und 1000 g Wasser und erhitzt 30 Minuten auf 90-100°C. Nach Filtration und Wäsche mit Wasser wird das Rohprodukt bei 80°C/100 mbar
- 25 getrocknet und im Anschluß aus Dimethylacetamid umkristallisiert. Dies liefert nach Trocknung 43,2 g (24 %) 4"-n-Pentoxyterphenyl-4-carbonsäure mit einer Reinheit >99 %.

## Beispiel 12

## Herstellung von 4"-n-Pentoxy[1,1':4',1'']terphenyl-4-carbonsäure aus

- 30 4-n-Pentoxyphenylboronsäure

34,1 g (0,1 mol) 4'-Iod[1,1']biphenyl-4-carbonsäure 95%ig werden zusammen mit 26 g (0,125 mol) 4-n-Pentoxyphenylboronsäure, 15,9 g (0,15 mol) Soda und 70 mg Bis(triphenylphosphin)palladiumdichlorid ( $\text{PdCl}_2(\text{PPh}_3)_2$ ) in 300 ml DMSO vorgelegt.

Man rührt die Suspension 6 Stunden bei 80°C, filtriert den Feststoff ab, trägt in Wasser ein, säuert mit 37%iger Schwefelsäure an, erwärmt 30 Minuten auf 95°C und filtriert erneut. Nach Umkristallisation aus Dimethylformamid (DMF) erhält man 22,1 g (61 %) 4"-Pentoxy[1,1':4',1'']terphenyl-4-carbonsäure.

5

Herstellung von 4"-n-Pentoxy[1,1':4',1'']terphenyl-4-carbonsäuremethylester aus 4'-Jod[1,1']biphenyl-4-carbonsäure-methylester

### Beispiel 13

10 Herstellung von 4"-n-Pentoxy[1,1':4',1'']terphenyl-4-carbonsäuremethylester

33,8 g (0,1 mol) 4'-Jod[1,1']biphenyl-4-carbonsäuremethylester werden zusammen mit 29,3 g (0,125 mol) 4-n-Pentoxyphenylboronsäure-glykolester, 70 mg Bis(triphenyl-phosphin)palladiumdichlorid und 15,9 g (0,15 mol) Soda in 300 ml DMF vorgelegt und 12 Stunden bei 80°C gerührt. Man filtriert, wäscht mit Wasser und kristallisiert den getrockneten Rückstand aus DMF um. Dies liefert 20,5 g (45 %) 4"-n-Pentoxy-[1,1':4',1'']terphenyl-4-carbonsäure-methylester vom Schmp. 248°C.

15

Vergleichsbeispiele gemäß WO 94/25050 zur Herstellung von

20 4"-n-Pentoxy[1,1':4',1'']terphenyl-4-carbonsäure

### Vergleichsbeispiel 1

Herstellung von 4'-n-Pentoxy[1,1']biphenyl-4-boronsäure aus 4-Brom-4'-n-pentoxy[1,1']biphenyl

25

31,9 g (0,1 mol) 4-Brom-4'-n-pentoxy[1,1']biphenyl werden unter Stickstoffatmosphäre in 640 ml Tetrahydrofuran gelöst, auf -78°C gekühlt und innerhalb von 2 Stunden tropfenweise mit 67 ml (0,11 mol) einer 15%igen Lösung von n-Butyllithium in Hexan versetzt. Dabei wird die Innentemperatur in einem Bereich von -78°C bis -65°C gehalten. Nach beendeter Zugabe wird die dicke, milchige Suspension weitere 15 Minuten bei -78°C gerührt und im Anschluß daran mit 25,5 ml (0,11 mol) Triisopropylborat innerhalb 15 Minuten bei -78°C tropfenweise versetzt. Nach beendeter Boratzugabe erhält man eine klare Lösung, welche 15 Minuten bei -78°C nachgerührt wird. Im Anschluß daran wird das

30

Kältebad entfernt und nach 40 Minuten die Lösung mit 100 ml 2N Salzsäure auf pH 2 gestellt. Die Phasen werden getrennt, die organische Phase mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen und im Anschluß daran werden die Lösungsmittel unter Zusatz von 200 ml Wasser destillativ entfernt. Der ausgefallene

- 5 Feststoff wird abfiltriert und getrocknet. Man erhält 25,8 g (91 %) 4'-n-Pentoxy[1,1']biphenyl-4-boronsäure vom Schmelzpunkt 148-150°C.

#### Vergleichsbeispiel 2

Herstellung von 4"-Pentoxy[1,1':4',1'']terphenyl-4-carbonsäure aus

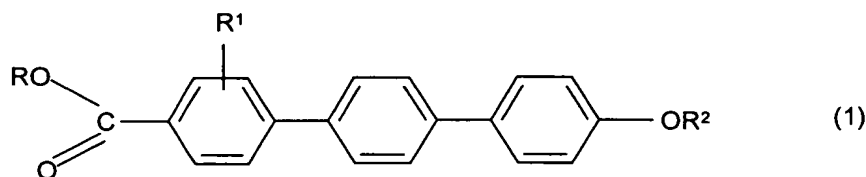
- 10 4'-n-Pentoxy[1,1']biphenyl-4-boronsäure

25 g (0,088 mol) 4'-n-Pentoxy[1,1']biphenyl-4-boronsäure und 21,8 g (0,088 mol) 4-Iodbenzoesäure werden unter Inertgasatmosphäre in einer Mischung aus 270 ml Ethanol, 750 ml Toluol und 132 ml einer 2M Sodalösung suspendiert, mit 5,08 g (4,4 mmol) Tetrakis(triphenylphosphin)palladium versetzt und im Anschluß daran 18 Stunden unter Rückfluß erhitzt.

- 15 Die grau-braune Mischung wird abgekühlt, angesäuert und mit Ethylacetat extrahiert. Die organische Phase wird mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet (Natriumsulfat) und über Celite filtriert. Nach Entfernen der Lösungsmittel 20 erhält man 1,2 g eines Feststoffes, der nach HPLC-Analyse (Vergleich mit Referenzsubstanz) jedoch keinerlei 4"-n-Pentoxy[1,1':4',1'']terphenyl-4-carbonsäure enthält.

Eine Bildung von 4-n-Pentoxy[1,1':4',1'']terphenyl-4-carbonsäure hat auf dem in WO 94/25050 angegebenen Syntheseweg offensichtlich nicht stattgefunden.

## 1. Verfahren zur Herstellung von [1,1':4',1'']-Terphenylverbindungen der Formel



5

worin R Wasserstoff oder ein geradkettiger oder verzweigter (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylrest, R<sup>1</sup>

Wasserstoff, ein geradkettiger oder verzweigter (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylrest oder ein

geradkettiger oder verzweigter (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxyrest und R<sup>2</sup> Wasserstoff, ein

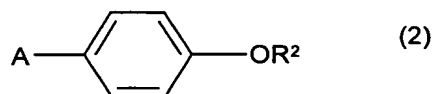
geradkettiger (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkylrest, ein unsubstituierter Phenylrest, ein durch eine oder

10 zwei (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylgruppen oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxygruppen substituierter Phenylrest oder

ein Rest -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>OR<sup>3</sup>, worin x für eine ganze Zahl von 1 bis 4 und R<sup>3</sup> für einen

geradkettigen oder verzweigten (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylrest steht, ist, dadurch gekennzeichnet,

daß man ein Metallaryl der Formel



15

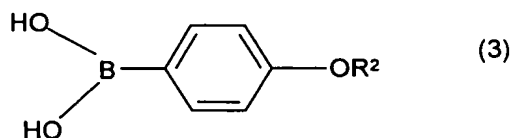
worin A für ein einwertiges Metall oder MeX, wobei Me ein zweiwertiges Metall und X

Cl, Br oder J bedeutet, steht und R<sup>2</sup> für A oder einen trisubstituierten Silylrest steht

oder die in Formel (1), ausgenommen Wasserstoff, angegebene Bedeutung hat, mit

einem Borsäureester bei -80 bis 40 °C in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels

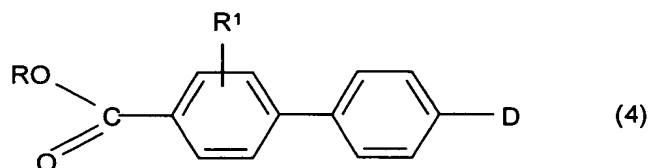
20 umsetzt, das Reaktionsprodukt durch Hydrolyse in eine Boronsäure der Formel





überführt, die Boronsäure, ein aus Boronsäure durch Abspalten von Wasser erhältliches Boronsäureanhydrid oder ein Gemisch aus Boronsäure und Boronsäureanhydrid mit einem Alkohol umsetzt, den dabei gebildeten Boronsäureester mit einer Biphenylverbindung der Formel

5



worin R und R<sup>1</sup> die in Formel (1) angegebene Bedeutung haben und D für Cl, Br, I, O<sub>3</sub>S-C<sub>n</sub>F<sub>2n+1</sub>, wobei n eine ganze Zahl von 1 bis 4 ist, oder für N<sub>2</sub><sup>+</sup>Y<sup>-</sup>, wobei Y<sup>-</sup> ClO<sub>4</sub><sup>-</sup>, BF<sub>4</sub><sup>-</sup> oder HSO<sub>4</sub><sup>-</sup> ist, steht, bei 40 bis 180°C in Gegenwart eines Katalysators, eines säurebindenden Mittels und eines polaren Lösungsmittels umsetzt.

10

2. Verfahren nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Metallaryl der Formel (2), worin A für Li, Na, K, MgX oder ZnX und X für Cl, Br oder I steht, einsetzt.

15

3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß man ein Metallaryl der Formel (2), worin A für MgCl, MgBr oder Mgl steht, einsetzt.

20

4. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man einen Borsäureester B(OR')<sub>3</sub>, worin R' gleich oder voneinander verschieden ist und für einen geradkettigen oder verzweigten (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylrest, einen unsubstituierten oder durch eine oder zwei (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylgruppen oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxygruppen substituierten Phenylrest steht, einsetzt.

25

5. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß man als inertes Lösungsmittel einen Dialkylether mit 1 bis

4 C-Atomen je Alkylrest, einen cycloaliphatischen Ether mit 4 oder 5 C-Atomen im Ring, ein Formaldehyd-dialkylacetal, einen 1,2-Dialkylglykolether mit 1 bis 4 C-Atomen je Alkylrest, ein Gemisch derselben oder ein Gemisch derselben mit Toluol einsetzt.

5

6. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man als Alkohol einen (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>)-Alkylalkohol, ein (C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkandiol-1,2, ein (C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkandiol-1,3, ein (C<sub>4</sub>-C<sub>6</sub>)-Alkandiol-1,4 oder 1,2-Dihydroxybenzol einsetzt.

10

7. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß man die Boronsäure, das Boronsäureanhydrid oder das Gemisch aus Boronsäure und Boronsäureanhydrid anstelle des Boronsäureesters mit der Biphenylverbindung der Formel (4) umsetzt.

15

8. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Biphenylverbindung der Formel (4), worin D für Cl, Br, I oder N<sub>2</sub><sup>+</sup>Y<sup>-</sup> steht, einsetzt.

20

9. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 7, dadurch gekennzeichnet, daß man als Katalysator Palladium, eine Palladiumverbindung oder eine Nickelverbindung einsetzt.

25

10. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß man als polares Lösungsmittel einen Alkohol, ein Sulfoxid, ein Sulfon, ein Amid und gegebenenfalls Wasser oder ein Gemisch derselben einsetzt.

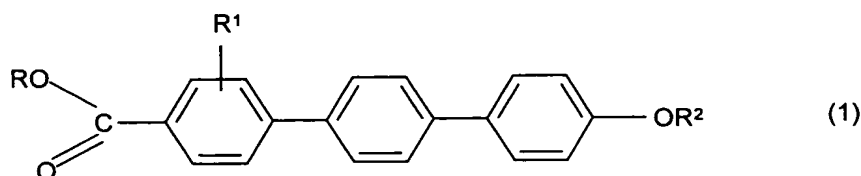
30

11. Die Verbindungen 4-n-Pentoxyphenylboronsäure, trimeres 4-n-Pentoxyboronsäureanhydrid, 4-n-Pentoxyphenylboronsäure-glykolester und 4-n-Pentoxyphenylboronsäure-neopentylglykolester.

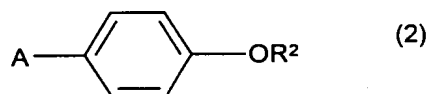
## Zusammenfassung

## Verfahren zur Herstellung von [1,1':4',1'']-Terphenylverbindungen

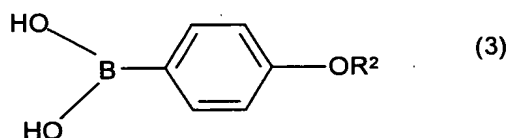
- 5 Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur Herstellung von [1,1':4',1'']-Terphenylverbindungen der Formel



- 10 worin R Wasserstoff oder ein (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylrest, R<sup>1</sup> Wasserstoff, ein (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylrest oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxyrest und R<sup>2</sup> Wasserstoff, ein geradkettiger (C<sub>1</sub>-C<sub>12</sub>)-Alkylrest, ein unsubstituierter oder ein durch eine oder zwei (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylgruppen oder (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkoxygruppen substituierter Phenylrest oder ein Rest -(CH<sub>2</sub>)<sub>x</sub>OR<sup>3</sup>, worin x für 1 bis 4 und R<sup>3</sup> für einen (C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>)-Alkylrest steht, ist, indem man ein Metallaryl der Formel

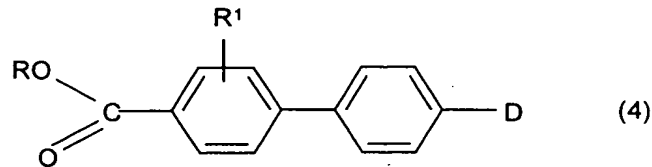


- 15 worin A für ein einwertiges Metall oder MeX, wobei Me ein zweiwertiges Metall und X Cl, Br oder I bedeutet, steht und R<sup>2</sup> für A oder einen trisubstituierten Silylrest steht oder die in Formel (1), ausgenommen Wasserstoff, angegebene Bedeutung hat, mit einem Borsäureester bei -80 bis 40 °C in Gegenwart eines inerten Lösungsmittels
- 20 umsetzt, das Reaktionsprodukt durch Hydrolyse in eine Borsäure der Formel



überführt, die Boronsäure, ein aus Boronsäure durch Abspalten von Wasser erhältliches Boronsäureanhydrid oder ein Gemisch aus Boronsäure und Boronsäureanhydrid mit einem Alkohol umsetzt, den Boronsäureester mit einer Biphenylverbindung der Formel

5



worin D für Cl, Br, I,  $\text{O}_3\text{S-C}_n\text{F}_{2n+1}$  oder für  $\text{N}_2^+\text{Y}^-$ , wobei  $\text{Y}^-$   $\text{ClO}_4^-$ ,  $\text{BF}_4^-$  oder  $\text{HSO}_4^-$  ist, steht, bei 40 bis 180°C in Gegenwart eines Katalysators, eines säurebindenden

10 Mittels und eines polaren Lösungsmittels umgesetzt.